PARIJS

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973 N° 150

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GOURDIER Simone

née le 22 Mars 1940 à Vichy

Externe des hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19 .....

Naevocarcinome primitif de l'œsophage

A propos d'une observation

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

CHANOVE S.A.
Imprimeurs-Editeurs
253, Boulevard Saint-Denis
92400 COURBEVOIE

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GOURDIER Simone

née le 22 Mars 1940 à Vichy

Externe des hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le _____ *19*____

Naevocarcinome primitif de l'œsophage

A propos d'une observation

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

CHANOVE S.A.
Imprimeurs-Editeurs
253, Boulevard Saint-Denis
92400 COURBEVOIE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Naevocarcinome primitif de l'œsophage

A propos d'une observation

A Grand Père.

A Monsieur le Professeur Agrégé Ch. DEBRAY.
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0023

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. ETIENNE.
Mon patron, avec mes remerciements pour son enseignement, ses conseils et son aide.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. LARRIEU.
avec mes remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé E. MARTIN.
avec mes remerciements.

A Monsieur le Professeur J. GROSDIDIER.
avec mes remerciements.

Au Docteur CHAPUT.
avec mes remerciements.

Au Docteur SUMMER.
avec mes remerciements.

A propos d'une observation de naevocarcinome primitif de l'œsophage chez un homme gé de 57 ans, porteur d'une hémachromatose idiopathique, une revue de la littérature a été aite.

Ce travail comporte 4 chapitres :

1 - Notre observation personnelle.

2 - Une étude comparative à l'aide des observations publiées de naevocarcinome primitif de l'œsophage.

3 - L'attitude thérapeutique vis à vis des naevocarcinomes primitifs de l'œsophage.

4 - L'aspect particulier de notre observation : l'hemochromatose.

I - OBSERVATION PERSONNELLE

M. Ber... Ph, agé de 57 ans, a été hospitalisé dans le service d'hépatologie et de gastro-nterologie du Pr. Ag. J.P. ETIENNE, le 9 mai 1972 pour une dysphagie.

Dans les antécédents personnels il faut retenir :

1 - en 1943 une cure de désintoxication éthylique, sans reprise de l'intempérance

2 - en 1963 deux hémoptysies, pour lesquelles les investigations cliniques, biologiques et endoscopiques ont été négatives.

3 - une hémochromatose idiopathique révélée en 1969 par une altération de l'état général avec asthénie.

le diagnostic fut évoqué devant les éléments cliniques suivant :

* Une pigmentation cutanée grise

* Une hépatomégalie mesurant 13 cm. sur la ligne médio-claviculaire, débordant de 6 cm, et 11 cm sur la ligne médiane, sans signe d'hypertention portale.

* Des signes d'insuffisance godanique (atrophie testiculaire, perte de la libido dépilation).

* Une asthénie.

* La notion de pigmentation cutanée ("type espagnol") chez son père.

Il fut confirmé par les examens complémentaires.

Le fer sérique était à 266 γ/100 ml. la saturation de la sidérophylline à 96 %, le test à a B desferrioxamine très positif, avec une élimination de fer de 18 mg/24 h.

Les dosages hormonaux urinaires montraient une insuffisance en 17 ceto et 17 hydro—ystéroïdes, avec des taux respectifs de 3,5 et 3 mg/24 h.

L'EEG était normal, ainsi que l'hyperglycémie provoquée.

Le bilan hépatique montrait des fonctions hépatiques pratiquement normales.
A la laparoscopie, le foie était augmenté de volume, beige foncé, un peu roux, sa surfa-e était déformée par des micronodules tous identiques.

Enfin la biopsie hépatique montrait l'existence d'une sclérose périportale et intra-lobu-aire, avec des dépots pigmentaires ferriques abondants au niveau de la sclérose et dans les hépa-ocytes, ce qui confirmait le diagnostic.

Le traitement par saignées repetées de 400 ml fut entrepris. En octobre 1970, malgré a soustraction de 30 l de sang, bien supportée sur le plan hématologique (hématocrite 46 %, émoglobine 15 g, plaquettes 190000) le fer sérique restait élevé à 260 γ/100 ml, la saturation 88%, tandis que le test à la B desferrioxamine était très positif (17 mg) montrant l'existence 'un stock ferrique considérable. Cependant l'hémochromatose ne se compliquait pas (absence e signes d'insuffisance hépatique, cardiovasculaires, de diabète).

Les saignées ont été poursuivies jusqu'a la soustraction de 41,2 l de sang, puis le malade st hospitalisé pour dysphagie.

1 - Histoire de la dysphagie.

En mars 1972 est apparue, à trois reprises, une gêne passagère à la déglutition des aliments solides, et l'examen O R L pratiqué à cette date fut négatif.

En avril 1972 les troubles réapparaissent. La dysphagie s'aggrave, existant pour les solides puis les liquides, pour devenir totale et constante. Le malade se plaint alors d'une douleur permanente au niveau du bas œsophage. L'asthénie qui existe depuis 6 mois s'est majorée Il existe une anorexie sans dégout alimentaire et le malade a maigri de 3,5 kg. Il n'y a ni nausées, ni vomissements.

2 - Examen clinique.

L'examen clinique retrouve peu de chose, hormis, d'une part une pigmentation cutanée et des signes d'insuffisance godanique en rapport avec l'hemochromatose, d'autre part une sensibilité à la palpation du creux épigastrique.

Le foie mesure 12 cm sur la ligne médioclaviculaire, débordant de 4 cm le rebord costal 10 cm au niveau de l'appendice xyphoïde.

3 - Examen radiologique de l'œsophage.

L'examen radiologique montre une polylacune s'étendant sur 15 cm, formée de deux lacunes principales aux contours polycycliques et située sous la crosse de l'aorte.
Les parois œsophagiennes ont gardé une certaine souplesse.
L'aspect radiologique est confirmé par

4 - L'œsophagoscopie. (fibroscope GIF Olympus. Dc Chappelart)

Il existe d'abord une formation végétante, importante, à contours polylobés, à surface rouge cruentée, recouverte de fausses menbranes épaissies, et dont la base d'implantation n'est pas vue. En se glissant le long de la paroi œsophagienne sur une dizaine de centimètres, on découvre une néoformation contigue à la précédente, mais, tranchant par son aspect franchement mélanique, à surface polylobée, un peu lisse. Au voisinage, il existe d'autres bourgeons d'aspect tumoral habituel, de couleur rose foncé. Au delà, le cardia est accessible et normal.

Des prélèvements biopsiques sont faits sur les deux régions tumorales, mais limités en nombre en raison du saignement profus.

5 - Etude histologique. (Pr. Ag. E MARTIN)

L'étude histologique confirme l'impression endoscopique. Les premiers fragments sont presque entièrement constitués par une prolifération tumorale, faite de cellules arrondies, étoilées ou vaguement fusiformes, agencées en plages assez homogènes peu différenciées. Cette prolifération est remaniée, par de larges phénomènes de nécrobiose et d'infiltration hémorragique, ou dissociée par un stroma scléreux.

Les deuxième fragments ont sensiblement la même structure, mais comportent en plus une infiltration pigmentaire, brunâtre, abondante, à la fois extra et intra-cellulaire. La coloration de Perls est négative, par contre, la Fontana montre qu'il sagit bien d'un pigment mélanique

CONCLUSION : Il s'agit donc d'une tumeur mélanique maligne présentant certains territoires totalement achromiques Cette constatation oblige à rechercher un point de départ dans un autre territoire. Les naevocarcinomes primitifs de l'œsophage étant considérés comme absolument exceptionnels.

6 - Bilan.

Une enquête approfondie à la recherche d'un mélanome malin dont cette localisation œsophagienne pouvait être le métastase s'est avérée négative. L'examen de la peau, du cuir chede l'anus et du canal anal, n'a montré aucune lésion ou cicatrice témoin de la présence ou de l'excision éventuelle d'un naevus.

L'examen ophtalmique était normal.

La recherche d'une autre localisation digestive au niveau de l'estomac, du colon, du rectum, n'a pas montré de lésions suspectes sur les examens radiologiques ou endoscopiques.

Une radiographie pulmonaire et une bronchoscopie n'ont montré ni métastases thoraciques, ni envahissement trachéo-bronchique.

Un examen radiologique du squelette n'a pas montré de métastases osseuses.

La recherche d'une métastase hépatique a été négative à la laparoscopie et biologiquement il n'existait aucun signe de cholestase.

Une ponction biopsie du foie a permi une étude histologique (Pr. Ag. E Martin).

La biopsie a ramené deux tout petits fragments de parenchyme à structure nodulaire dont les travées sont bourrées de pigments brunâtres fortement colorés par le Perls.

Ce petit nodule est accolé à une plage scléreuse portale très épaisse dans laquelle s'acheminent des canaux excréteurs étroits qui contiennent quelques grains pigmentaires ferriques.

Il n'existe aucun critère d'infiltration tumorale. On ne retrouve pas de stéatose ni de sclérose évolutive.

CONCLUSION : Il s'agit bien d'une très intense hémochromatose avec cirrhose sans aucun caractère de malignité.

L'indication chirurgicale en vue d'une resection-anastomose ne fait aucun doute, et, si le malade présente une hémochromatose idiopathique, elle n'est pas une contre-indication à un acte chirurgicale majeur. En effet s'il existe bien une cirrhose micro-modulaire en laparoscopie (confirmée à l'histologie) il n'y a pas d'insuffisance hépatique biologique notable (albumine à 39 g/l, complexe prothrombinique normal) ni de signes cliniques de décompensation.

Pièce Anatomo pathologique.
FIGURE Nº 1 :
œsophage ouvert présentant une première tumeur pédiculée polylobée supérieure, de près de 6 cm de haut, grisâtre, et partiellement érodée. Présence à 2 cm au dessus du cardia d'une seconde tumeur végétante, noirâtre, de près de 2 cm de diamètre. Existence de plaques pigmentées, noirâtres, s'étendant sur une grande surface de la muqueuse œsophagienne.

7 - Intervention chirurgicale. (Pr. Ag. Larrieu).

L'intervention, le 30 mai 1972, consiste en une resection œsophagienne avec anastomose œsogastrique intrathoracique.

1 - Gastrolyse abdominale avec curage ganglionnaire cœliaque complet. Le foie est hypertrophique, présentant des lésions diffuses de cirrhose et d'hemochromatose. Prélèvements biopsiques du foie et des ganglions cœliaques.

2 - Thoracotomie droite au dessus de la 5e cote.

La tumeur a plus de 10 cm de long, est volumineuse, son pole supérieur remonte au niveau de la bifurcation trachéale. Il est fait une exèrese facile de l'œsophage thoracique, un curage ganglionnaire complet intertrachéobronchique, une section de l'œsophage au dessus de la crosse de l'azygos qui est liée. La grosse tubérosité est réséquée secondairement devant son aspect ischémique et dès lors l'ascension de l'estomac est à la limite de la traction pour atteindre la section œsophagienne, l'œsophage est implanté à la face antérieure de l'estomac selon Sweet. L'anastomose, relativement facile, tire très légèrement. On suspend l'estomac à la plèvre de part et d'autre de l'anastomose. Mise en place de deux drains thoraciques.

8 - Etude anatomo pathologique de la pièce.
Pr. Ag. E MARTIN.

L'étude anatomo-pathologique de la pièce de resection a permis de confirmer le diagnostic de naevocarcinome de l'œsophage.

1 - Etude macroscopique.

Pièce de resection de 11 cm, avec présence de deux tumeurs. L'une de 9X5 cm, à pédicule étroit, à surface polylobée blanc grisâtre, hémorragique. L'autre, située à 5 cm du pédicule d'insertion de la première, plus petite, mesurant 3x2 cm, sessile avec un pédicule d'insertion large de 2 cm. La surface est polylobée, et sur la tranche de section,les deux tumeurs sont polychromes avec des zones tantôt noires, tantôt brunâtres. La tumeur inférieure est située à 3 cm du cardia..

PRELEVEMENTS : Ganglion de la chaine hépatique, ganglion coronaire, ganglion thoracique, lobe gauche, recoupe œsophagienne.

2 - Etude histologique.

Les deux volumineuses tumeurs sont entièrement constituées par une prolifération de cellules très dense, faite tantot de cellules étoilées ou fusiformes, tantot d'éléments arrondis, tantot de cellules très polymorphes à cytoplasme plus ou moins abondant. Ces cellules sont en certains territoires le siège d'une infiltration pigmentaire brunâtre plus ou moins abondante.

La nappe tumorale est cloisonnée par des tractus fibreux d'épaisseur variable, pauvres en vaisseaux et dans lequels on retrouve des dépots pigmentaires très abondants, presque toujours situés à l'intérieur des macrophages. La tumeur est essentiellement exophytique et soulève une muqueuse malpighienne plus ou moins atrophique et érodée. Les plans musculaires sont totalement respectés.

A la base d'implantation il existe une forte fuite pigmentaire avec une résorption macrophagique.

La muqueuse œsophagienne, prélevée au dela de la tumeur est sensiblement normale mais repose sur un tissu conjonctif dans lequel on retrouve de nombreux mélanophores. Il n'existe pas de diffusion intralymphatique pariétale.

FIGURE Nº 2 :
Tranche de section passant par chacune des deux tumeurs; aspect gris jaunâtre avec quelques zones echymotiques de la tumeur la plus volumineuse qui est pédiculée.
Aspect franchement noir d'une partie de la petite tumeur.

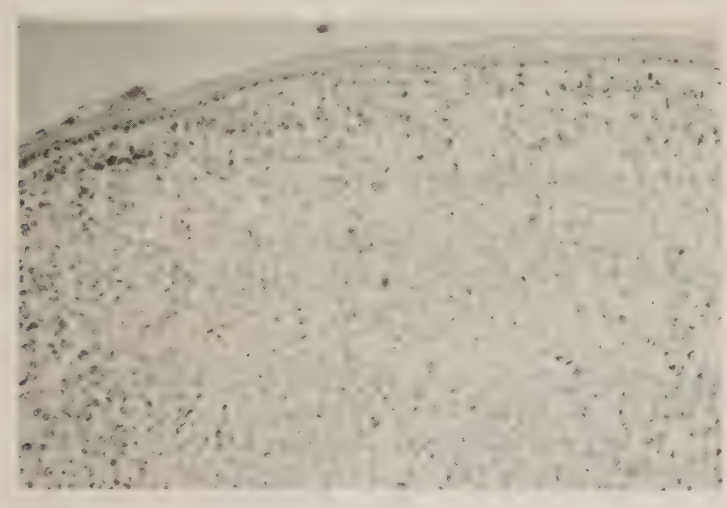
La basale contient de nombreux mélanoblastes et le Fontana révèle la présence d'une couche mélanique continue, étendue, intra-épidermique, en rapport avec les plages bleutées ou ardoisées constatées macroscopiquement.

Un seul des multiples ganglions prélevés, contient un petit foyer métastatique, tous les autres sont le siège d'une résorption pigmentaire mélanique.

La recoupe œsophagienne est passée en territoire sain.

en conclusion :

Il s'agit donc d'un naevocarcinome œsophagien à double foyer, localement au stade II, et dont la topographie peut parfaitement cadrer avec un point de départ primitif. Cette tumeur a déja donné une métastase ganglionnaire (coronaire). Elle est associée à une cirrhose assez évoluée à tendance macronodulaire et qui ne présente pas les critères habituels de la cirrhose éthilique.



1 - FIGURE HISTOLOGIQUE :
Aspect général de la tumeur, faite de cellules fusiformes ou étoilées, de tailles assez irrégulières, agencées en nappes homogènes qui soulèvent un épithélium atrophique, sans envahissement direct

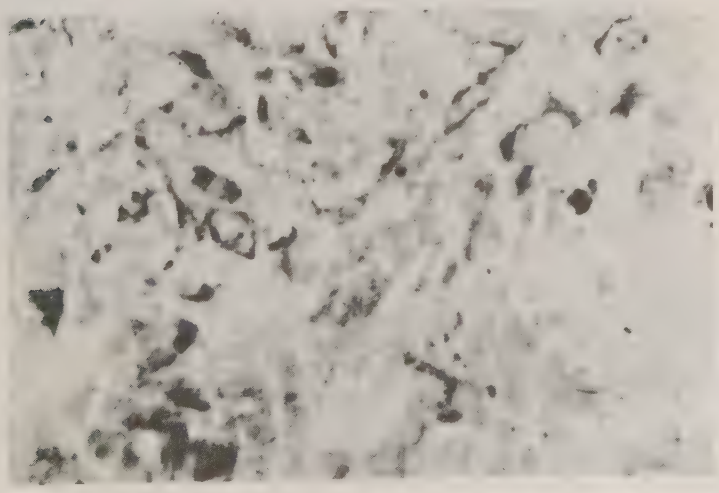
9 - Evolution.

Les suites opératoires sont favorables dans les premiers jours. Mais, deux types de complications vont modifier cette évolution.

1 - Un épanchement pleural droit, traduisant l'existence d'une fuite au niveau de l'anastomose, évoquée par le transit œsophagien et l'épreuve au bleu de méthylène.

2 - La décompensation de l'hémochromatose avec l'apparition d'une ascite et de modifications biologiques (chute du cholestérol total, élévation des phosphatases alcalines).

Malgrès une réanimation minutieuse, et alors que l'épanchement semblait diminuer d'importance, le malade décède 21 jours après l'intervention.



2 - TUMEUR DE L'ŒSOPHAGE (Biopsie).
Coloration de Fontana multipliée par 180.
Nombreuses granulations noirâtres argento-réductrices plus ou moins abondantes d'une cellule à l'autre.

10 - Vérification anatomique.

L'autopsie (Pr. ag. E MARTIN) a confirmé le lachage de suture et le diagnostic de naevocarcinome primitif de l'œsophage.

Elle comporta un examen soigneux des téguments, de l'étage sous mésocolique, de l'étage sus mésocolique, des organes rétro-péritonéaux, du petit bassin et du thorax. L'encéphale n'a pas été examiné.

Il a été constaté

Une large désunion de la suture œsogastrique avec nécrobiose d'une partie de la grosse tubérosité.

Une pleurésie suppurée enkystée

Un épanchement pleural hémorragique gauche.

Un œdème et une congestion pulmonaire bilatérale avec un encombrement mucopurulent

Un gros foie de cirrhose pigmentaire micronodulaire, une lésion nécrobiotique sous corticale étendue et une pylé-phlébite hilaire droite.

Une nécrose pancréatique segmentaire.

Une péritonite symphysaire et hemorragique.

Une pigmentation pancréatique, hépatique et surrénalienne.

L'étude

l'étude histologique a confirmé les données du compte rendu d'autopsie.

Le foie est le siège d'une cirrhose extrèmement évoluée, à bandes scléreuses très épaisses entourant des nodules de petite taille dont la structure lamellaire et trabéculaire est désorganisée.

Dans la fibrose, les néocanalicules biliaires sont assez abondants, il y a peu d'éléments inflammatoires. Les nodules parenchymateux et un certain nombre de macrophages situés dans le mésenchyme sont bourrés de pigment brunâtre.

Des zones d'infarctus ischémiques sont liées à la présence de thromboses organisées et inflammatoires de la veine porte.

Le pancréas présente une sclérose péri-lobulaire et interstielle modérée. Il existe une infiltration pigmentaire assez abondante. Des zones de cytosteatonécrose relativement récentes sans lésion inflamatoire sont retrouvées au niveau de la queue.

3 - FONTANA MULTIPLIE PAR 30. Muqueuse œsophagienne prélevée à distance de la tumeur et qui présente une infiltration mélanique de la couche basale avec d'assez nombreuses cellules mélanophores situées dans la sous muqueuse.

La rate est le siège d'une importante reticulofibrose avec atrophie des corpuscules de Malpighi. Il existe très peu de pigment. On ne retrouve ni thrombose ni infarctus intra-splenique

Les surrénals présentent une surcharge pigmentaire de toutes les couches.

Il n'y a pas de dépot pigmentaire au niveau des reins.

Les prélèvements étagés du tube digestif montrent de larges zones d'ulcération ou de necrobiose de la zone fundique correspondant probablement à la suture chirurgicale. Il existe de nombreux dépots pigmentaires ferriques dans les culs de sacs glandulaires.

Les muqueuses duodénales et intestinales (grêle et colon) présentent une charge plasmocytaire importante de leur chorion avec quelques dépots pigmentaires ferriques.

La muqueuse œsophagienne résiduelle a une morphologie normale et on ne retrouve pas d'infiltration pigmentaire mélanique.

Le poumon et les prélèvements osseux ne montrent pas de diffusion métastatique.

Le myocarde a une morphologie normale sans infiltration pigmentaire

EN CONCLUSION :

cirrhose micro-nodulaire très évoluée avec présence d'infarctus multiples liés à une pyléphlébite relativement récente. Cette cirrhose est encore très riche en dépots pigmentaires ferriques que l'on retrouve par ailleurs au niveau de la surrénale, du pancréas, de l'estomac.

Large nécrobiose et désunion de la zone de suture œsogastrique. Absence de tout foyer primitif ou métastatique mélanique, sur l'ensemble des viscères.

II - ETUDE COMPARATIVE A L'AIDE DES OBSERVATIONS PUBLIEES DE NAEVOCARCINOME PRIMITIF DE L'ŒSOPHAGE.

L'étude que nous avons faite, en confrontant cette observation aux cas déja publiés nous a permis un certain nombre de remarques cliniques, anatomo pathologiques et thérapeutiques.

1 - Rappel historique

Nous rappelerons très brièvement que dans le cadre des tumeurs malignes de l'œsophage les naevocarcinomes occupent une place très restreinte. D'observation exceptionnelle, ces tumeurs font encore figure de curiosité.

C'est Baur (8) de Tubingen qui le premier, en 1906, rapporte l'existence d'un naevocarcinome primitif œsophagien découvert à l'autopsie d'un homme de 69 ans, mort de fistule œso-trachéale. Cette observation fut la première d'une série qui est restée très limitée pendant cinquante ans, car jusqu'à 1950, cinq cas seulement furent rapportés (Joliat, Moersch et Broders, Jaleski et Waldo, Suehs)

En 1956 Loring et Zeppa réunissent 17 observations. Guibert et Oriol, dans leur revue de la question parue en 1960, après le cas de Nègre et coll peuvent en rassembler 21.

Six ans plus tard, Richard et Coll confrontent une observation personnelle à 31 cas retrouvés dans la littérature. Depuis cette revue générale, 8 autres observations ont été rapportées ; (37 - 52 - 72 - 34 - 35 - 73 - 7 - 53 - 12) auxquelles s'ajoutent un cas cité par Kressin et l'observation de Grosdidier et coll qui sera prochainement publiée.

Notre observation personnelle serait le 43^{e} naevocarcinome primitif de l'œsophage publié.

Mais parmi toutes ces observations, certaines ne peuvent être retenues car il existe un doute quant à l'origine primitive ou secondaire du naevocarcinome œsophagien.

Il faut rejeter d'emblée les observations de Hromadova J (36) et de Dedeurwaerder R (22) en raison de l'insuffisance des données cliniques et histologiques.

Pour certaines observations, le diagnostic de naevocarcinome primitif de l'œsophage a été porté sur le seul examen histologique des prélèvements biopsiques de la tumeur. Ailleurs, l'étude histologique est insuffisante et la nécropsie incomplète

Nous avons donc considéré comme naevocarcinome primitif de l'œsophage, les observations où il existait soit un naevus de jonction dermo-epidermique ou un système mélanique intra-épidermique, critères histologiques que nous reverrons plus loin, soit une étude histologique de la pièce de resection et une autopsie complète

Nous avons réuni dans le tableau n· I les observations ne répondant pas à ces critères.

N'ayant pas de documents suffisant concernant les deux observations de Yamasaki (73) et de Hosoda (35) nous n'avons pu les retenir pour notre étude comparative.

Nous pouvons considérer avec Robertson (61), que les quatre observations anciennes de Baur, de Joliat, de Voss et de Jaleski et Waldo, sont des naevocarcinomes primitifs.

Auteurs	Diagnostic posé sur la biopsie seule	Etude histologique de la pièce	Autopsie
HOFFMANN			+
MŒRSCH et BRODERS	+		
PUYO et COLL		Insuffisante	0
CHALMAGNE	+		
BURNETT et COLL	+		
SIRSAT		Insuffisante	0
BARSCH		Insuffisante	
SUEHS	+		
CALVET		0	0
ISIDOR et COLL		Insuffisante	Peu précis
NICHET et COLL	+		
WITONSKI		Insuffisante	+
HEUILLY et COLL	+		
KRESSIN		Insuffisante	Incomplète
COSTE et COLL	+		

TABLEAU I : Observations de naevocarcinome œsophagien non retenues dans notre étude.

2 - Notions étiologiques générales.

1 - Sexe

Les 26 observations que nous avons retenues, dont notre cas personnel concernaient 8 femmes et 18 hommes. Il semble donc que cette affection prédomine chez les hommes comme le cancer œsophagien habituel.

2 - Race

La quasi totalité des observations concerne des individus de race blanche. Deux observations concernent des sujets de couleur : une femme noire (Loring et Zeppa), un Porto Ricain (Waben).

La pigmentation raciale ne semble pas jouer un role dans le déterminisme d'apparition de la tumeur mélanique.

3 - Age

Le naevocarcinome œsophagien primitif se développe chez l'adulte essentiellement après 50 ans. Plus de la moitié des cas concerne des sujets agés de 60 à 70 ans. Il est exceptionnel avant 40 ans, Basque et Coll ont publié récemment le premier cas observé chez un enfant de sexe masculin agé de 7 ans.

AGE	AVANT 20 ANS	20 40 ANS	40 60 ANS	APRES 60 ANS
NB CAS	1	0	11	14

4 - Antécédents

Dans la plupart des observations, il n'existe aucun antécédent pathologique œsophagien aucune association morbide représentant une circonstance favorisante au développement de la tumeur. Un malade a un passé médiastinal précis : il avait été traité 6 ans auparavant pour une médiastinite par corps étranger dégluti (Garfinkle et Cahan). Dans l'observation publiée par Pomeranz, le malade était traité médicalement depuis 4 ans pour un ulcère duodénal.

3 - Etude clinique.

1 - La dysphagie

La dysphagie a presque toujours été révélatrice de la tumeur. Elle manque dans deux observations, celle de Joliat où l'affection se manifeste d'abord par des régurgitations, celle de Robertson où le malade consulte pour asthénie et amaigrissement.

Sa caractéristique essentielle est d'être rapidement progressive en quelques semaines (2 semaines dans l'observation de Basque; 3 semaines dans notre observation) ou quelques mois d'évolution (5 mois dans les observations de Fowler et Coll, Garfinkle et Coll.

Elle est associée à un amaigrissement, le plus souvent massif.

La sialhorrhée est inconstante, elle a été noté dans l'observation de Raven. Les régurgitations sont exceptionnelles et ne semblent survenir qu'à la période terminale (Jaleski et Waldo).

2 - Le syndrome douloureux.

Un syndrome douloureux existe dans plus de la moitié des observations. Il donne parfois une note particulière à la dysphagie. Mais plus souvent, les douleurs sont indépendantes de la déglutition, intermittentes ou continues comme c'était le cas chez notre malade siégant au creux épigastique, dans la région rétro-sternale, intercostales, ou transfixiant un hemi-thorax, interscapulaire.

Elles peuvent précèder l'apparition de la dyspagie de plusieurs mois (Ferro — Richard).

Les caractères de ces douleurs extrêmement variables peuvent égarer le diagnostic en particulier, leur siège parfois épigastrique a pu orienter vers une affection gastro duodenale ou biliaire (Joliat). Ce syndrome douloureux, que les confrontations anatomo-cliniques ne permettent pas, le plus souvent de rattacher à une extension extra-œsophagienne de la tumeur est assez fréquent et a déja été souligné par Richard et Coll.

Ainsi la dysphagie et les douleurs sont les éléments essentiels du syndrome œsophagien. Il faut toutefois mentionner les signes respiratoires qui existaient dans les observations de Jaleski et Waldo (toux après déglutition) de Garfinkle, de Fowler et Coll (épisode fébrile pseudo grippal) et de Fleming (toux, dyspnée, hémoptysies répétées). Ces signes respiratoires laisseraient supposer l'existence d'une fistule tracheo-œsophagienne, en fait aucune de ces observations n'en mentionne l'existence.

L'existence d'un meloena a été signalée dans deux observations (41 - 61).

3 - Examen clinique

L'examen clinique est pratiquement toujours négatif comme il est habituel au cours des affections malignes de l'œsophage, en dehors des cas où il existe une extension extra-thoracique : adénopathie sus claviculaire métastatique (Garfinkle), métastases vertébrales (Jaleski et Waldo, Robertson).

La recherche de lésions naeviques au niveau des téguments et du tractus uvéal était négative dans toutes les observations rapportées, excepté dans l'un des deux cas de Sakornpant où la biopsie d'un naevus plantaire, faite avant la thoracotomie a montré une lésion bénigne.

Garfinkle signale chez sa malade des lésions "pigmentaires" kératinisées de la tête et du tronc, sans plus de précision.

4 - Examen radiologique

Si l'examen somatique est peu évocateur, l'examen radiologique est plus interressant et permet un diagnostic approché de malignité.

Les aspects radiologiques des naevocarcinomes œsophagiens sont variables. Dans le tableau II nous avons réuni les aspects apparemment malins, bénins ou douteux.

Il s'agit le plus souvent d'une lacune irrégulière excentrée et mal limitée permettant d'évoquer d'emblée le diagnostic de cancer œsophagien (13 - 41 - 58 - 62). Dans notre observation l'image de polylacune ne laissait aucun doute.

Ailleurs une image d'infiltration pariétale (Minwalla et Parry) est hautement évocatrice de tumeur maligne.

Enfin dans certaines observations, en particulier celles de Richard et Coll, de Nègre et Coll, l'aspect est différent et évoque d'avantage la présence d'une tumeur bénigne faisant saillie dans la lumière œsophagienne : c'est une lacune aux contours parfaitement réguliers arrondie ou polylobulée, généralement volumineuse, distendant l'œsophage à son niveau, paraissant peu mobile. Un pédicule est parfois visible (51 - 38 - 31), les parois œsophagiennes semblent souples et non infiltrées jusqu'à l'implantation même de la tumeur. Richard et Coll ont insisté sur ces fausses images de tumeur bénigne en faisant remarquer que certains sarcomes œsophagiens revêtent le même aspect radiologique.

Outre le caractère parfois rassurant de l'image, il faut souligner la discordance existant entre l'apparition récente de troubles sévères et le volume très important de la lésion. Cette constation est en fait commune à toutes les tumeurs pédiculées, la paroi œsophagienne restant souple.

AUTEURS	ASPECT MALIN	ASPECT BENIN	ASPECT DOUTEUX
JALESKI et WALDO		+	
FOWLER et COLL	+		
GARFINKLE et COLL			+
BULLOCK et COLL	+		
CITTERIO	+		
BOYD et COLL	+		
ROBERTSON	+		
POMERANZ			+
LORING et ZEPPA	+		
KEELEY et COLL	+		
FERRO et COLL	+		
FLEMING et COLL	+		
NEGRE et COLL		+	
MINWALLA et PARRY	+		
WAKEN et COLL	+		
RAVEN et COLL	+		
SAKORNPANT et COLL	+		
	+		
RICHARD et COLL		+	
BASQUE et COLL	+		
PICCONE et COLL	+		
GROSDIDIER et COLL			+
OBS. PERSONNELLE	+		

Tableau II : LES ASPECTS RADIOLOGIQUES.

5 - Etude endoscopique

On ne saurait trop souligner l'importance des données endoscopiques. Sur les 26 cas de naevocarcinomes retenus, une étude endoscopique a été pratiquée 19 fois.

L'impression parfois rassurantefournie par l'image radiologique ne se trouve pas confirmée par l'examen endoscopique. Si l'œsophagoscopie est d'interprètation difficile pour ces tumeurs souvent volumineuses toujours remaniées par des lésions inflammatoires, l'aspect malin ne fait aucun doute devant ces masses de gros volume, bourgeonnantes, friables, ulcérées, névrosées, saignant façilement au contact.

La coloration, noire, sombre, bleuâtre fut notée dans 5 observations dont la notre où l'aspect mélanique était évident au niveau de la formation tumorale juxta cardiale.

AUTEURS	COLORATION TUMORALE EVOCATRICE
FOWLER et COLL	Masse brunâtre, sombre, friable
LORING et ZEPPA	Masse bleuâtre foncée
SAKORNPANT et COLL	Masse grisâtre sombre
PICCONE et COLL	Zones pigmentées bleuâtres
OBS. PERSONNELLE	Aspect franchement mélanique

Tableau III. ASPECT ENDOSCOPIQUE EVOCATEUR

Actuellement, la vision endoscopique à l'aide des appareils souples et plus maniables, permet une exploration très complète des différentes lésions : morphologie, mode d'implantation, état de la muqueuse.

Dans notre observation, il existait deux masses tumorales principales accompagnées de quelques bourgeons de voisinage. La tumeur d'amont avait des caractères manifestes de prolifération maligne, en particulier le saignement au contact. Celle d'aval possédait en plus la coloration noirâtre mélanique caractéristique, bien différente d'une zone nécrosée.

Cet examen permet d'apprécier l'état des parois œsophagiennes, qui bien souvent ont conservé une certaine souplesse, caractère noté par plusieurs auteurs.

Dans notre observation, malgré le volume important de la masse proliférante, l'endoscopiste a pu se glisser le long de la paroi œsophagienne, contournant les masses tumorales pour explorer plus en aval l'œsophage terminal, le cardia qui était normal, et pénétrer dans l'estomac

Au sujet de la coloration caractéristique des naevocarcinomes il faut dire que la pigmentation mélanique peut-être parcelloire, parfois même absente de la surface tumorale, ce qui fait porter le diagnostic de tumeur maligne banale.

Dans l'observation de Richard et Coll, l'aspect mélanique frappant sur la pièce opératoire n'avait donné lieu à aucun commentaire endoscopique.

Enfin si la vision endoscopique apporte des renseignements très précis sur l'aspect des lésions, elle permet aussi de faire des prélèvements biopsiques.

6 - Prélèvements biopsiques

Les renseignements apportés par la biopsie sous œsophagoscopie ne sont pas toujours probants. Sur les 26 cas de naevocarcinomes, une biopsie à été faite 16 fois, et le diagnostic correct a pu être porté 8 fois de cette façon.

Le polymorphisme cellulaire de la tumeur, la topographie des zones nœviques plus souvent situées au lieu d'implantation sur la paroi œsophagienne qu'à la périphérie, rendent compte d'un certain nombre d'interprétations biopsiques erronées.

Le diagnostic de tumeur maligne banale a été porté devant l'aspect typique des cellules tumorales, celui de carcinome différencié, de neurofibrome, de réticulo sarcome, dans diverses observations. Dans un cas même (Boyd et Coll), la biopsie fut négative, faisant état d'un simple état inflamatoire de la muqueuse (voir tableau IV : diagnostics portés sur l'aspect endoscopique et les prélèvements biopsiques

Le polymorphisme des naevocarcinomes est souvent très marqué, avec des structures tantôt pseudo-épithéliales, tantôt fuso cellulaires, tantôt anaplasiques. En l'absence de pigmentation franche, le diagnostic peut-être effectivement très difficile sur les seuls fragments biopsiques.

Dans notre observation, l'impression endoscopique de naevocarcinome était confirmée par l'étude histologique des prélèvements faits lors de la fibroscopie. Les fragments tumoraux étaient constitués de cellules arrondies ou fusiformes, agencées en plages assez homogènes, peu différenciées. La prolifération était remaniée par des phénomènes de nécrobiose et hémorragiques, ou dissociée par un stroma scléreux. Surtout, il existait une infiltration pigmentaire de mélanime intra et extra cellulaire.

AUTEURS	ENDOSCOPIE	BIOPSIE	
	coloration mélanique	dg de naevocarcinome	autre dg
FOWLER et COLL	+	+	
GARFINKLE et COLL			
BULLOCK et COLL			NEOPLASIE
BOYD et COLL			INFLAMMATION
POMERANZ et COLL		+	
LORING et ZEPPA	+	+	
KEELEY et COLL			RETICULOSARCOME
FERRO et COLL			CANCER INDIF.
FLEMING et COLL			NEUROFIBROME
NEGRE et COLL			
WAKEN et COLL		+	
RAVEN et COLL			CARCINOME ANAPL
SAKORNPANT et COLL			CANCER INDIF.
	+	+	
RICHARD et COLL			CANCER
BASQUE et COLL			
PICCONE et COLL	+	+	
GROSDIDIER et COLL		+	
OBS PERSONNELLE	+		

TABLEAU IV : Diagnostics portés sur l'aspect endoscopique et les prélèvements biopsiques.

7 - Anatomie pathologique

L'examen anatomopathologique complet de la pièce opératoire ou fait au cours de l'autopsie permet de confirmer ou de porter un diagnostic précis.

1 - topographie

L'étude de la répartition topographique des naevocarcinomes primitifs de l'œsophage montre que leur lieu de prédilection est le tiers inférieur de l'organe.

LOCALISATION	1/3 SUP	1/3 MOY	JONCTION 1/3 M 1/3 INF	1/3 INF.
NB. DE CAS	4	5	5	12

Nous avons retrouvé le même pourcentage de localisation au tiers moyen et à la jonction tiers moyen tiers inférieur. Enfin 4 tumeurs siégaient au tiers supérieur de l'œsophage

2 - Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique est habituellement celui d'une tumeur exophytique.

Les lésions infiltrantes, sténosant la lumière œsophagienne par leur développement circonférentiel sont rares ; nous en avons noté 2 cas dans la littérature (49 - 58).

Dans tous les autres cas, il s'agit de tumeurs polypoides, bourgeonnantes, irrégulièrement lobulées, de consistance variable, quelquefois sessiles mais le plus souvent reliées à la paroi œsophagienne par un pédicule court (1 à 2 cm de long, 1 cm de diamètre) donnant à la masse une certaine mobilité dans la lumière digestive. Ainsi la tumeur obstrue l'œsophage à la manière d' un corps étranger mais n'est pas stenosante.

Dans notre observation la prolifération était formée de deux masses tumorales l'une étant sessile, l'autre comportant un court pédicule.

Dans l'observation de Raven, la prolifération était constituée de deux tumeurs, dans celle de Waken et Coll de quatre.

Voss est le seul à avoir rapporté le cas d'un naevocarcinome à long pédicule invaginé dans l'estomac. Les naevocarcinomes ne sont pas les seules tumeurs malignes pédiculisées, les sarcomes revêtent souvent cet aspect comme l'a observé Lortat Jacob

La surface tumorale est rarement lisse, habituellement elle est ulcérée et hémorragique.

Bien souvent la lésion est de gros volume, obstruant la lumière digestive. La plus volumineuse est celle de Ferro et Coll qui mesurait 11 cm X 13 cm X 13 cm. Elle distend et amincit la paroi œsophagienne qui reste cependant souple jusqu'a son niveau d'implantation. Ailleurs elle provoque une dilatation de l'œsophage en amont.

La coloration de cette tumeur est rapportée comme noire, noirâtre, brun foncé,brunâtre, grisâtre, bleuâtre, alternance de zones noirâtres avec des zones brunâtres dans notre observation.

Mais dans certain cas, la tumeur ne présente aucune coloration particulière (27 - 58 - 31)

La muqueuse œsophagienne au pourtour de la zone d'implantation est souvent d'aspect et de coloration normale. Des nodules juxta tumoraux ont été signalés par Fowler et Coll, Loring et Zeppa, de même que des zones de pigmentation anormale (62 - 70). Dans le cas de Richard et Coll, la coloration était due à la fois, à la mélanine et à des ectasies variqueuses de la couche sous muqueuse.

Dans notre observation, la muqueuse œsophagienne au pourtour de la prolifération avait un aspect ardoisé qui apparait nettement sur les macrophotographies.

3 - Extension

L'extention locale de la tumeur est le plus souvent peu marquée. Faisant saillie dans la lumière, elle envahit progressivement l'épaisseur de la paroi œsophagienne à partir de la

muqueuse. Dans l'observation de Keeley et Coll où l'évolution s'est prolongée sur une année la tumeur a envahi progressivement les tuniques musculaires. De même Minwalla et Parry ont trouvé chez leur malade un envahissement des couches musculaires. Cette extention intra-pariétale est difficile à apprécier macroscopiquement et parmi les observations que nous avons retenues il n'a jamais été noté d'envahissement important dans le sens vertical réalisant une induration étendue.

L'extension péri œsophagienne constatée à l'intervention chirurgicale ou à l'autopsie, est rarement importante. Le plus souvent l'abord de l'œsophage est aisé et aucune difficulté de dissection n'est mentionnée. Trois observations échappent à cette règle : celle de Baur (fistule œsotrachéale) une des observation de Sakornpant où le pole supérieur de la tumeur, adhérait à la trachée ; celle de Ferro et Coll où il existait une énorme lésion étendue au péricarde, au poumon droit et à la plèvre gauche.

Dans les rares cas où une bronchoscopie a été faite (Garfinkle, Loring et Zeppa, Piccone notre observation) les résultat normaux viennent confirmer l'absence de diffusion péri œsophagienne.

L'extension lymphatique est variable. Les ganglions médiastinaux postérieurs, coeliaques, sus claviculaires sont atteints avec une inégale fréquence (envahissement ganglionnaire dans 12 cas sur 26). Dans notre cas personnel, parmi les nombreux ganglions prélevés au cours de l'intervention, un seul (chaine coronaire) s'est révélé envahi à l'étude histologique.

Il faut souligner que macroscopiquement il est impossible de différencier un ganglion médiastinal métastatique, d'un ganglion médiastinal anthracosique. Inversement la découverte de pigment mélanique dans un ganglion n'est pas synonyme de métastase : il peut s'agir d'une simple résorption pigmentaire, la mélanine occupant le réticulum du sinus ganglionnaire sans que le ganglion lui-même soit le siège d'une prolifération tumorale.

En fait, c'est l'extension viscérale par voie sanguine qui caractérise la haute malignité de ces tumeurs. L'évolution se fait inéxorablement vers la mort, le plus souvent en quelques mois. La dissémination métastatique atteint essentiellement le foie, les poumons, l'encéphale, le squelette et le péritoire.

Dans les observations retenues, nous avons trouvé des métastases dans 12 cas réparties de la facon suivante :

METASTASES	GENERALISEES	FOIE	ENCEPHALE	PERITOIRE
(SUR 12 CAS)	7	3	1	1

4 - Etude histologique

Finalement c'est l'étude microscopique et histiochimique détaillée de la tumeur qui permet de faire le diagnostic précis de naevocarcinome de l'œsophage.

Le substratum cytologique essentiel de la tumeur est le melanoblaste ou cellule naevique.

C'est une grande cellule polyedrique ou ovale, aux limites imprécises, à noyau irrégulier, soit rond, soit allongé, parfois en picnose, doué d'un grand pouvoir de division. Ces cellules mélanoblastiques sont séparées les unes des autres par un stroma issu de la sous muqueuse et dont la plus ou moins grande abondance permet de distinguer des aspects naevosarcomateux et des aspects naevo-épitheliomateux.

Ces derniers sont les plus fréquents et notre cas personnel appartenait à cette dernière catégorie.

Les amas de cellules naeviques, lorsqu'ils sont peu nombreux, siègent volontiers au voisinage de la zone d'insertion sur la paroi œsophagienne, ou, dans le pédicule même de la tumeur ; nous y reviendrons.

Le polymorphisme des lésions dont l'aspect varie d'un point à un autre sur une même préparation, phénomène sur lequel Bimes et Ponka (11) ont insisté, est noté à plusieurs reprises par divers auteurs (44 - 41) et apparait comme une des caractéristiques histologiques de ces tumeurs.

Habituellement, le pigment mélanique est présent en plus ou moins grande quantité sous formes d'enclaves cytoplasmiques dans le mélanoblaste. Sa mise en évidence se fait à l'aide des deux réactions classiques : la dopa réaction et la coloration de Fontana. La première assez complexe, est moins couramment utilisée que la réaction au nitrate d'argent ammoniacal de Fontana. Ainsi le pigment mélanique est non seulement constaté dans le mélanoblaste mais aussi dans les cellules du stroma, dans la sous muqueuse à distance de l'implantation tumorale (tumeurs filles sans signes histologiques de malignité Fowler et Sutherland) et dans les ganglions.

La malignité du naevocarcinome de l'œsophage est évoquée par les images cytologiques et, s'affirme par des signes d'invasion tumorale. Des embolies vasculaires de cellules tumorales naeviques (observation de Nègre et Coll) apportent souvent la preuve visuelle du grand pouvoir métastasiant de ces tumeurs par la voie sanguine.

La présence de cellules tumorales dans les vaisseaux lymphatiques, dans les ganglions et les aspect néoplasiques de la sous muqueuse œsophagienne à distance de la tumeur primitive en sont d'autres preuves.

Ainsi la tumeur prend naissance dans l'épithélium de la muqueuse œsophagienne, la sous muqueuse épaissie contient du tissu fibreux qui se ramifie à l'intérieur de la tumeur pour en constituer le stroma porte vaisseaux.

8 - Histogenèse

Les controverses au sujet de l'histogenèse des naevocarcinomes de l'œsophage sont multiples.

1 - Origine du mélanome

Pour Allen AC (2) Allen et Spitz (3) le mélanoblaste est une cellule de la couche basale ou de l'épiderme qui s'est transformée sur place. Le pigment est formé in situ dans les cellules lésées (théorie de la métaplasie).

Pour Masson P (47) le mélanoblaste est une cellule particulière située parmi les cellules de la basale. Elle donne une réaction dopa positive et décharge le pigment mélanique élaboré dans les cellules épidermiques adjacentes (théorie de l'ectopie).

Les travaux de Billingham RE (10) concernant l'étude cytologique des téguments pigmentés et non pigmentés chez le cobaye, le lapin, et, l'être humain, ont démontré que la mélanime était élaborée dans les mélanoblastes, puis passait dans les cellules épidermiques par l'intermédiaire des dendrites du mélanoblaste.

Ackerman LV (1) souligne que les naevocarcinomes sont radio résistant tandis que les tumeurs développées à partir des cellules épidermiques ou de la basale sont radio sensibles. Ainsi le mélanoblaste représente la cellule originelle du mélanome.

2 - Origine embryologique du mélanoblaste

Les travaux classiques d'embryologie ont permis de connaitre l'origine du mélanoblaste

Weidenreich F (71) distingue cinq lignées pigmentaires dans l'organisme. Les cellules pigmentaires trouvées au niveau de l'œsophage dériveraient de la lignée péri cœlomique.

Du Shane GP (24) a démontré que les cellules pigmentaires chez les vertébrés dérivaient des crêtes neurales, la migration se faisant très tôt au cours de la vie embryonnaire.

De même pour Rawles ME (59) les chromatophores dérivent des crêtes neurales et Masson P (déja cité) partage la même opinion.

Actuellement la présence des mélanoblastes dans l'œsophage s'expliquerait par la migration et l'inclusion de cellules issues de la crête neuro-ganglionnaire, c'est la théorie neuro-ectodermique de Masson.

3 - Origine œsophagienne des naevocarcinomes primitifs.

L'origine œsophagienne des naevocarcinomes primitifs a été longtemps mise en doute par l'extrême difficulté d'isoler les mélanoblastes dans la couche basale de l'épitélium muqueux œsophagien

Classiquement la muqueuse œsophagienne était considérée comme dépourvue de mélanoblastes, alors que l'on peut les trouver plus aisément au niveau des épithélium d'origine ectodermique : cavité nasale, buccale, et région anorectale.

Becker (9), Johnson (39), puis Stout et Lattes (65), enfin Fleming et Coll (27) n'ont pu mettre en évidence de mélanoblaste dans l'œsophage normal. Il fallait donc considérer que tout naevocarcinome de l'œsophage était la localisation secondaire d'une tumeur extra œsophagienne. Mais :

a/ (Allen) le nombre croissant de naevocarcinomes œsophagiens sans tumeur primitive cutanée, occulaire ou rectale.

b/ l'extrême rareté des métastases œsophagiennes au cours des mélanomes cutanés (Allen et Spitz) allaient contre cette hypothèse.

De la Pava S (23) faisant des coupes seriées de 100 œsophages de sujets décédés de tumeurs malignes, purent découvrir dans 4 d'entre eux des mélanoblastes au niveau de la couche basale de l'épithélium œsophagien. Deux fois ces cellules siégaient au tiers supérieur deux fois au tiers moyen. Ces résultats infirmaient donc les études antérieures.

Piccone et Coll en 1970, rapportèrent une observation de naevocarcinome œsophagien primitif où il existait une mélanose totale de l'œsophage.

9 - Distinction entre tumeur primitive et secondaire.

La distinction entre naevocarcinome primitif de l'œsophage et métastase œsophagienne d'un mélanome malin cutané ou d'une autre localisation est parfois difficile, leurs manifestations cliniques et leurs aspect histologique étant quasiment identiques.

a/ On connait l'existence de métastases sur le tractus gastro-intestinal au cours des mélanomes cutanés malins. Il faut citer à ce sujet le travail récent de Backman H (4).

Das Gupta et Coll (20) ont rapporté que sur 1000 cas de mélanomes cutanés malins, observés au "Mixed Tumor Service" il avait été constaté à la laparotomie des métastases gastro intestinales dans 9 cas.

Si ces métastases sont essentiellement rencontrées au niveau de l'estomac, du duodenum et de l'intestin grêle, leur localisation au niveau de l'œsophage est connue, bien que leur fréquence soit variable selon les auteurs. (Das Gupta et Coll (21) avancent le chiffre de 4% notion établie à partir d'une série de 100 autopsies de sujets décédés de mélanome malin cutané ayant métastasau niveau du tube digestif.)

De nombreux auteurs dont Richard et Coll, Piccone et Coll, considèrent les métastases œsophagiennes comme excessivement rares, dont deux cas seulement seraient rapportés (Spiegelberg 1955, Ranieri 1941).

b/ Affirmer l'absence de lésion primitive, point de départ d'une éventuelle métastase œsophagienne est également difficile pour de multiples raisons.

1 - La localisation du mélanome malin peut être inhabituelle. Das Gupta (21), en dehors des localisations classiques qui sont, les téguments, l'œil, et l'anus, signale des localisations plus rares qui sont : la cavité bucale, les voies respiratoires supérieures, le rectum, la vésicule biliaire, les ovaires, le col utérin et le vaguin, le tractus génitourinaire, les surrénales et les méninges.

2 - La taille de la lésion primaire peut-être minime contrastant avec le volume et la multiplicité des métastases (Herbut et Manges W 1945) (32)

3 - Il peut s'agir de la dégénérescence naevocarcinomateuse d'un naevus pigmentaire sans modifications cliniques décelables et on sait aussi l'existence de mélanomes cutanés achromiques (Civatte, thèse JP Marquant) susceptibles de donner naissance à des métastases pigmentées, bien que cette dernière hypothèse soit mise en doute sans être niée par Masson

4 - Enfin certains mélanomes cutanés primitifs peuvent regresser spontanément (6 - 25 46 - 64 - 48) ou être enlevés accidentellement sans que le malade en ait pris connaissance, puis se démasquent à distance par une métastase ganglionnaire ou viscérale, plusieurs mois ou années après l'épisode initial.

c/ Enfin les critères histologiques de l'origine œsophagienne primitive de naevocarcinome, ont fait l'objet de nombreuses discussions.

Selon Allen et Spitz (3), l'origine primitive d'un mélanome malin cutané est affirmée par la découverte du "Junctionnal naevus" : naevus malin de la jonction dermo epidermique, qui représente une intrication des éléments épithéliaux profonds et des éléments naeviques superficiels.

En étendant cette notion à la muqueuse œsophagienne, le prélude au naevocarcinome se trouve dans le naevus de la basale muqueuse, caractérisé par une disparition de la cohésion cellulaire s'étendant progressivement aux couches adjacentes.

Raven et Coll (58) pensent qu'il est fondamental de découvrir dans la couche basale de la muqueuse le naevus à partir duquel la tumeur a pris naissance. La détermination idéale de naevocarcinome primitif œsophagien, pour ces auteurs, se fait selon 3 critères :

1/ La tumeur doit avoir la structure caractéristique du mélanome et doit contenir le pigment mélanique.

2/ La tumeur doit naitre de l'épithélium œsophagien au niveau d'une activité de jonction.

3/ L'épithélium adjacent doit montrer aussi des "jonctionnal changes" avec des cellules contenant du pigment mélanique.

En fonction de ces critères, sur les 25 observations que nous avons retenues, 16 peuvent être considérées comme des naevocarcinomes primitifs (28 - 29 - 13 - 17 - 12 - 54 - 44 - 41 - 27 - 51 - 49 - 70 - 58 - 62 - (2 obs) 53).

En fait cette activité de jonction n'existait pas dans certaines observations et il fut pourtant impossible de faire la preuve d'une autre tumeur mélanique en évolution dont la localisation œsophagienne serait la métastase.

Pour Boyd et Bullock l'absence de naevus de jonction serait due à une étude histologique insuffisante.

Pour Robertson et Nègre, la tumeur par son développement à détruit le naevus de jonction, et pour ces auteurs, l'activité de jonction c'est à dire la présence de formation tumorale dans la couche basale de l'épithélium serait une condition suffisante, mais son absence n'éliminerait pas la nature primitive des lésions.

III - ATTITUDE THERAPEUTIQUE

VIS A VIS DES NAEVOCARCINOMES PRIMITIFS DE L'ŒSOPHAGE.

Le fait commun à l'évolution des naevocarcinomes primitifs de l'œsophage est leur caractère péjoratif inexorable à brève échéance.

Si l'on reprend les 25 observations rapportées actuellement et la notre, il apparait que dans 5 cas (8 - 40 - 69 - 27 - 49) toute tentative de traitement curatif a été jugée vaine, soit en raison de l'age, de la détérioration extrême de l'état général, soit l'existence de métastases multiples (tableau V).

AUTEURS	AGE ANS	DECES
BAUR	69	FISTULE TRACHEO ŒSOPHAGIENNE
JOLIOT	62	MET HEPATIQUES
VOSS	59	MET GENERALISEES
FLEMING et COLL	77	DECES 2 SEMAINES APRES LE DG
MINWALLA et COLL	65	DECES PAR SEPTICEMIE SECONDAIRE AU TDG

1 - Radiothérapie.

Jaleski et Waldo utilisèrent les premiers en 1935, la radiothérapie chez leur malade porteur de métastases osseuses. Le malade mourut un mois plus tard.

Les naevocarcinomes sont considérés comme étant des tumeurs radio résistantes. Les essais de traitement par radiothérapie classique ou cobaltothérapie par Witonsky, Kressin, Coste et Coll, chez leurs malades porteurs de naevocarcinomes présumés primitifs (sans preuve formelle) furent toujours des échecs.

2 - Chimiothérapie et immunothérapie.

Des espoirs avaient été fondés non pas tant sur la chimiothérapie qui s'est avérée inefficace (Isidor et Coll, Piccone et Coll) mais qui est licite d'utiliser en cas de tumeur métastasée que sur l'immunothérapie.

Certains cancérologues pensent que c'est par la voie de l'immunothérapie que progressera le traitement du cancer, en particulier pour les mélanomes. Ces derniers peuvent développer un processus immunitaire soit naturellement (observations de régression spontanée) soit artificiellement, en développant par divers procédés la production d'anticorps dont le vaccin BCG (Morton et Eilber dans la presse médicale, à partir des travaux de Lewis et Coll).

Coste et Coll ont tenté chez leur malade après échec de la cobaltothérapie un traiun traitement par le BCG, mais leur expérience ne fut pas concluante, puisque leur malade décédait de métastases hépatiques 9 mois après l'apparition de la dysphagie.

Actuellement, il apparait que rien n'est décisif en ce qui concerne l'immunothérapie des naevocarcinomes œsophagiens. Selon le docteur Summer de l'institut Gustave Roussy, on pourrait à la rigueur envisager une immunothérapie associée à la chimiothérapie, la technique utilisant la vaccination BCG étant à rejetter en raison de l'inconfort qu'elle occasionne au malade.

3 - Chirurgie.

1 - Les modalités opératoires.

Sur les 26 observations considérées, les 20 malades restant ont été opérés suivant des modalités différentes que nous allons étudier.

* Résection œsophagienne ou œsophagogastrectomie suivie d'anastomose œsogastrique. 14

* œsophagectomie thoracique complète. 2

* Résection œsophagienne avec œsophagoplastie colique gauche. 1

* ŒEsophagoplastie palliative. 1

* Excision locale. 2

Quelques soit le procédé, l'issue fatale survient toujours sauf 1 cas (54) au cours des jours, des semaines ou des mois qui suivent l'intervention.

5 malades sont décédés dans la période post-opératoire, l'exitus étant du au choc, à l'infection, au lachage de l'anastomose. Notre malade est décédé au 21^{me} jours (lachage d'anastomose).

Les sujets opérés dont la survie a dépassé la période post-opératoire sont tous décédés de métastases généralisées en moins de 1 an, à l'exception de 4 cas.

Dans les observations ou les survies ont été supérieure à 1 an (Citterio 15 mois, Loring et Zeppa 14 mois, Raven et Dawson 13 mois enfin Pomeranz et Coll 6 ans et demi communication de Garllock (30) il s'agissait de 4 naevocarcinomes du tiers inférieur de l'œsophage tous traités par résection anastomose.

AUTEURS	Siège de la Tumeur	CHIRURGIE			SURVIE
		resection et anastomose	excision	autre technique	
Fowler et Coll	1/3 moy.	+			3 jours
Garfinkle et Coll	1/3 sup.			*œsophagectomie thor. complète*	* 19 J.
Bullock et Coll	1/3 moy.	+			8 m.
Citterio et Coll	1/3 inf.	+			15 m.
Boyd et Coll	1/3 inf.	+			9 m.
Robertson	1/3 inf.	+			12 m.
Pomeranz	jonc. moy. inf.	+			6,5ans
Loring et Coll	jonc. moy. inf.	+			14 m.
Keeley et Coll	1/3 inf.				8 m.
Ferro et Coll	1/3 inf.			*œsophagoplastie palliative*	* 21 J.
Negre et Coll	1/3 sup.		+		– 12 m.
Waken et Coll	1/3 inf.	+			7 m.
Raven et Coll	1/3 moy.	+			13, 5 m.
Sakornpant	1/3 sup.			*œsophagectomie thor. complète*	15 J.
	1/3 inf.		+		6 m.
Richard et Coll	1/3 inf.	+			9 m.
Basque et Coll	1/3 moy.			*resection œso. trans. coli. G*	5 m.
Piccone et Coll	jonc. moy. inf.	+			7 m.
Grosdidier et Coll	1/3 inf.	+			en vie
obs. personnelle	1/3 moy.	+			* 21 J'

* LACHAGE D'ANASTOMOSE

TABLEAU VI : MALADES OPERES ET SURVIE

2 - Facteurs intervenant dans l'indication opératoire.

Un certain nombre de facteurs entrent en ligne de compte pour poser l'indication thérapeutique.

a/ L'extension généralisée avec des métastases multiples, impose l'abstention à tout acte chirurgical à visée curative, car,dans ces cas la survie est excessivement brève. Cependant, une gastrotomie d'alimentation est justifiée.

b/ Il est à remarquer que deux excisions locales ont donné des survies à plusieurs mois, mais de moins de un an. Mais, il s'agissait de tumeurs pédiculées.

Certains auteurs semblent ainsi insister sur le fait que si l'on a un diagnostic histologique avant l'intervention, on pourrait se contenter de cette excision locale quand elle est possible.

En fait, sur cette courte statistique, il semble bien que le pronostic général des exérèses chirurgicales soit très voisins de celui du cancer habituel de l'œsophage, car il y a une survie à 6 ans et demi sur 20 naevocarcinomes opérés.

Comme la radiothérapie et la chimiothérapie ont plutôt moins d'efficacité que dans le cancer œsophagien habituel, il nous semble que la seule indication thérapeutique valable soit la résection chirurgicale avec toutes les limites qu'imposent la taille de la tumeur, son siège et son extension.

3 - Indications opératoires.

Ainsi comme pour le cancer œsophagien habituel :

— Les localisations du tiers inférieur seront plus accessibles à la résection suivie d'anastomose immédiate, soit œsogastrique, soit œsogejunale.

— Les localisations du tiers moyen peuvent quelques fois supporter une resection suivie d'anastomose œsogastrique, ou une resection avec une plastie colique interposée, ou parfois une œsophagectomie totale type Thoreck suivie d'œsophagoplastie.

— Quant aux localisations du tiers supérieur, ou même l'œsophagectomie totale selon Thoreck, est impossible, si la tumeur est pédiculée on peut tenter l'ablation locale, sinon on ne peut que faire une gastrotomie palliative.

En conclusion :

Le pronostic général semble aussi mauvais que celui du cancer habituel de l'œsophage aggravé par l'inefficacité de la radiothérapie et la chimiothérapie ; malgré cela, la chirurgie reste actuellement le seul traitement à envisager.

IV - ASPECT PARTICULIER DE NOTRE OBSERVATION : L'HEMOCHROMATOSE.

Nous allons envisager dans ce dernier chapitre, l'aspect particulier de notre observation personnelle c'est à dire la survenue d'un naevocarcinome chez un sujet ayant une hémochromatose idiopathique traitée par phlébotomies.

Le développement des cancers primitifs du foie au cours de l'évolution des hémochromatoses idiopathiques est bien connu. Il s'agit le plus souvent d'hépatome que de cholangiome et il semble que leur observation soit plus fréquente au cours des dernières années.

Nous n'avons pas, d'une part, retrouvé dans la littérature d'observations d'hémochromatose traitée, développant en cours d'évolution un cancer digestif.

D'autre part, si l'on considère les cas publiés de naevocarcinomes primitifs de l'œsophage, aucun d'entre eux n'est associé à une hémochromatose. Il faut donc considérer l'association hémochromatose idiopathique naevocarcinome primitif de l'œsophage, comme fortuite.

- CONCLUSIONS -

A propos d'une observation de naevocarcinome primitif de l'œsophage chez un homme agé de 57 ans, porteur d'une hémochromatose idiopathique, une revue de la littérature a été faite.

Les naevocarcinomes primitifs de l'œsophage sont des tumeurs exceptionnelles. La distinction entre tumeur primitive et tumeur secondaire est parfois très difficile, et dans d'assez nombreuses observations publiées sous le nom de naevocarcinome primitif l'éventualité d'une métastase œsophagienne ne peut pas être exclue.

A notre avis, l'origine primitive du naevocarcinome peut être affirmée sur la constatation histologique d'un exceptionnel naevus de jonction, ou surtout la présence d'un système mélanique intra muqueux, enfin sur l'absence d'une autre localisation de naevocarcinome (cutanée, uvéale, digestive).

26 observations dont la notre, répondant à ces critères ont été retrouvés dans la littérature.

Ces tumeurs s'observent surtout chez les sujets de la soixantaine ; la localisation au tiers inférieur de l'œsophage est la plus fréquente.

C'est habituellement l'apparition d'une dysphagie qui fait découvrir, radiologiquement une masse tumorale volontiers volumineuse, peu sténosante, parfois manifestement maligne ailleurs apparemment bénigne.

La fibroscopie confirme généralement le diagnostic de tumeur maligne, permet parfois d'évoquer l'origine mélanique s'il existe une pigmentation caractéristique. Les biopsie endoscopiques ne conduisent pas toujours au diagnostic et c'est l'étude histologique minutieuse de la pièce de résection ou des documents autopsiques qui apportent les arguments décisifs en faveur du naevocarcinome et de son caractère primitif.

L'extension de ces tumeurs se fait surtout par voie sanguine, donnant des métastases à distance. Après exérèse chirurgicale on n'a obtenue qu'une seule survie à 5 ans.

Additif :

Une nouvelle observation à été rapportée en 1972 chez un homme de 52 ans, le diagnostic de naevocarcinome primitif de l'œsophage a été porté grace à l'étude histologique de la pièce opératoire qui a montré une activité de jonction permettant d'affirmer l'origine primitive de la lésion.

Broderick PA Allegra SR et Corvese N

Primary Malignant Melanoma of the Esophagus : a case report.
Acta Cyto 1972, 16, n· 2, 159 - 196.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACKERMAN LV
Surgical Pathology CV Mos by Co St Louis 1953

2 - ALLEN AC
Reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas.
Cancer 1949 2 . 28

3 - ALLEN AC and SPITZS
Malignant melanoma
Cancer 1953 6 . 1 . 30

4 - BACKMAN H
Métastases of the malignant melanomas in the gastrointestinal tract
Geriatrics 1969 24 . 112 . 120

5 - BARTSH WM
Bruns Beitr. Klin. Chir 1961, 202, n· 404, 427, 440

6 - BAKER HW
Spontaneous regression of malignant melanoma
Amer Surg 1964 30, 825 - 829

7 - BASQUE G, BOLINE J, HOLYOKE J.
Malignant melanoma of the esophagus : first reported case in a child.
Am. J. Clin. Path 1970, 53, 609 - 611.

8 - BAUR E.
Ein fall von primaren melanoma der Osophagus
Arch. Anal. Inst. Tubingen. 1906, 5. 343 - 354.

9 - BECKER SW
Melanin pigmentation
Arch. Dermat 1927 16, 259 - 290

10 - BILLINGHAM RE
Dendritics Cells
J. Anat 1948, 82, 93.

BILLINGHAM RE
Dendritic Cells in pigmented human skin
J Anat 1949, 83, 109.

11 - BIMES C
Histopathologie des naevo-carcinomes cutanéo muqueux
Bull. Ass. Franç. Cancer. 1953, 46, 481 - 528.

12 - BOYD DP. MEISSER WA. VELKOFF CL. GLADING TC.
Primary Melanocarcinoma of the Esophagus. Report of a case.
Cancer 1954.7, 266 - 270

13 - BULLOCK WK: THOMSEN HL, GREGORY G.
Primary Melanocarcinoma of the Esophagus.
Cancer 1953, 6, 578 - 580

14 - BURNETT JM. JOHN E.
Primary Melanosarcoma of the Esophagus.
Radiology 1951, 57, 868 - 870

15 - CALVET J. RIBET A. FOURNIER.
Naevo-carcinomes de l'œsophage.
Ann. Oto-laryng. 1962. 79, n· 3 211 - 217.

16 - CHALMAGNE J.
Un cas de cancer mélanique de l'œsophage.
Acta Oto-rhino-laryng. Belg, 1951, 5, n· 1, 76 - 79.

17 - CITTERIO L.
Melanoblastoma dell' esofago.
Arch. Chir. Torace 1953, 10, 289 - 297.

18 - CIVATTE J.
dans Histopathologie cutanée.
Flammarion, Edit, 260.

19 - COSTE TH. GROUSSARD O. VALLIN J. et DUPUY R.
Naevo-carcinome primitif de l'œsophage.
Arch. Franc - Mal. App. Digest. 1971, 60 131 - 138.

20 - DAS GUPTA T. BRASFIELD R.
Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract.
Arch. Surg 1964, 88, 969 - 973

21 - DAS GUPTA T. BRASFIELD R et PAGLIA M.
Primary melanomas in unusual sites.
Surg, Gyn and Obst. 1969, 128, 841 - 848.

22 - DEDEUWAERDER R.
Belg. Tijdschir Geneesk. 1957, 13, 672.

23 - DE LA PAVA S. NIGOGOSYAN G. PICKREN J. et CABRERA A.
Melanosis of the esophagus.
Cancer 1963, 16 48 - 50.

24 - DU SHANE GP.
The Embryology of Vertebrate Pigment Cells.
Quart. Rev. Brol 1943, 18, 109.

25 - EVERSON TC. COLE WH.
Spontaneous regression of malignant disease.
J. Amer. Med. Ass. 1959, 169, 1758 - 1759.

26 - FERRO FE. MILLER EW. MORNINGSTAR WA. SINGERMAN RC. MENOELSOHN HJ.
Arch. Surg 1958, 76, n· 4 492 - 495

27 - FLEMING PC. VAN DER MERWE SB.
A case primary malignant melanoma of the esophagus
Brit. J. Surg 1958, 46, n· 196, 121 - 123.

28 - FOWLER M. SUTHERLAND HD.
Malignant Melanoma of the œsophagus.
J' Path. Bact. 1952, 64, 473 - 477.

29 - GARFINKLE JM. CAHAN WG.
Primary Melanocarcinoma of the Esophagus : First Histologically proved case.
Cancer 1952, 5, 921 - 926.

30 - GARLOCK JH.
Personal communication march. 1961.
voir observation Suehs ow.

31 - GROSDIDIER J. RICHAUME B. BOISSEL P. RAVEY M. et LEFAKIS P.
A propos d'un cas de naevocarcinome de l'œsophage.
pas encore publié.

32 - HERBUT P. MANGES W.
Melanoma of small intestine.
Arch. Path. 1945, 39, 22 - 27

33 - GUIBERT H. et ORIOL R
Les mélanomes primitifs de l'œsophage.
Rev. Laryng. 1960, 81, 46 - 91

- HEULLY F. GROSDIDIER J. GAUCHER P. et COLL.
A propos d'un naevocarcinome de l'œsophage, plastie colique gauche palliative.
Ann. Med. Nancy 1968, 7, 801 - 806.

- HOSODA S. MURAKAMI I. et MURAKAMI M.
An autopsy case of primary malignant melanoma of the esophagus
Gan no Rinsho 1969, 15, 752 - 754.

- HROMADOVA J.
Csl. roentgenol. 1956, 10, 123.

- ISIDOR.
dans contribution à l'étude des mélanomes primitifs de l'œsophage à propos d'un cas.
Thèse de Huppe JL. Paris 1966 n· 688

- JALESKI TC. WALDO PV.
Primary Melanotic Sarcoma of the Esophagus; Report of a case
Am. J. Cancer 1935, 24, 340 - 344.

- JOHNSON FP.
The développement of the Mucous Menbrane of the Esophagus, Stomach and small Intestine in the Human Embryo.
Am. J. Anat. 1910, 10, 521.

- JOLIAT H.
Contribution à la pathologie de l'œsophage
Librairie nouvelle 1907, Edwin Frankfurter, Lausanne.

- KEELEY JL. ROONEY JA. GUZAUKAS AC. BRYNJOLFSSON G.
Primary Malignant Melanoma of the Esophagus
Surgery 1957, 42 n· 3 607 - 614.

- KRESSIN J. SCHODER H. et KRUGER H.
Thérapie und Prognose der malignen Osophagustumoren
Zeit. Laryng. Rhinol. Otol. 1969 48, 147 - 151.

- LEWIS M. IKONOPISON R. NAIRN R. PHILLIPS T. HAMILTON-FAIRLEY G. BODENHAMD et ALEXANDRA P.
Tumour specific antibodies in human malignant melanoma and their relatronship to the extent of the disease.
Brit. Med. J. 1969, 3, 547 - 552.

- LORING WE. ZEPPA R.
Melanocarcinoma of the esophagus.
J. Thor. Surg. 1956, 32, n· 1 35 - 45.

- LORTAT. JACOB JL. BADERO.
Deux sarcomes primitifs de l'œsophage pédiculés.
Sem. Hop. Paris 1950, 26 1742 - 1746.

- MAILLARD GF.
La regression spontanée des mélanomes malins.
Med et Hyg (Geneve) 1968, n· 840, 1080 - 1082.

- MASSON P.
My Conception of Cellular Nevi.
Cancer 1951, 4, 9.

- MILTON GW. LANEBROWN M. GILDER M.
Malignant Melanoma with an occult primary lésion.
Brit. J. Surg 1967, 54, 651 - 658.

- MINWALLA SP. PARRY WR.
A case of primary malignant melanoma of the esophagus.
Brit J Surg 1961, 48, n· 210 461 - 462.

- MOERSCH HJ. BRODERS AC.
Melano-epithelioma of the Esophagus.
J.A.M.A. 1927, 88, 1319 - 1320.

- NEGRE E. GUIBERT H. CAZALIS C.
Naevo-épithéliomes primitifs de l'œsophage.
J. Chir (Paris) 1958, 76, n· 2 263 - 271.

- NICHET L. MOUCHARD J.
A propos d'un cas de mélano-sarcome de l'œsophage.
Ann. Oto. Laryngol. (Paris) 1967, 84, 230 - 231.

- PICCONE V. KLOSPSTOCK R. LEVEEN H. et SIKA J.
Primary malignant melanoma of the esophagus associated with melanosis of the entire esophagus. first case report.
J. Thorac. Cardio-Vasc. Surg. 1970, 59 864 - 870.

54 - POMERANZ AA . GARLOCK JH.
Primary Melanoma of the Esophagus.
Ann. Surg. 1955, 142, n· 2 296 - 301.

55 - Analyse d'un cas de mélano- sarcome
Presse Med. 1970, 78, 1029.

56 - PUYO P. PORTMANN M.
Melano-carcinome primitif de l'œsophage
Rev. Laring. 1950, 71, 172 - 183.

57 - RANIERI M.
Un caso non commune di melanosarcoma della cute con probabile métastasi all' esofago.
Gazz. di Osp. 1941, 62, 232 - 235.

58 - RAVEN RW. DAWSON I.
Malignant melanomas of the esophagus.
Brit. J. Surg. 1964, 55, 551 - 555.

59 - RAWLES ME.
The développement of the melanophores from Embryonic house Tissue Grown in the coelom of chick Embryos.
Proc. Nat. Acad. Sc. 1940, 26, 673.

60 - RICHARD C. LORTAT. JACOB JL. MALAFOSSE M.
Le naevocarcinome primitif de l'œsophage.
Ann. Chir 1966, 971 - 977.

61 - ROBERTSON JW.
Malignant melanoma of the esophagus, as one of multiple malignant tumors.
Gastroenterology 1954, 27, n· 1, 121 - 126.

62 - SAKORNPANT P. BARLOW D. BEVAN CM.
Two cases of primary malignant melanoma of the oesophagus.
Brit. J. Surg 1964, 51, n· 5 386 - 388.

63 - SIRSAT MV.
Malignant melanoma of the esophagus.
Indian J. Med. Sc. 1955, 9, 20 - 22.

64 - SMITH JL. STEHLIN JS.
Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional métastasis.
Cancer (Philad) 1965, 18, 1399 - 1415.

65 - STOUT AP. LATTES R.
Tumors of the Esophagus. AFIP Atlas of Tumor Pathology 1957.
Sec. V. Fas. 20, 104.

66 - SPIEGELBERG H.
Ausgebreitete melanosarcomatose als Metastase eines Tumors der Opticusscheide
Arch. path. Anat. 1895, 142, 553 - 554.

67 - SUEHS DW.
Malignant Melanoma of the esophagus
Ann. Otol (Saint Louis) 1961, 70, n· 4 1140 - 1147.

68 - THOMPSON HL.
Personnal communication, March 1969. voir Piccone.

69 - VOSS E.
Ein Fall von Melanosarkom des Oesophagus.
Frankfurt. Ztschr. Path. 1912 36, 353 - 362.

70 - WAKEN J. BULLOCK WK.
Primary mélanocarcinoma of the esophagus.
Amer J. Clin. Path. 1962, 38, 415 - 421.

71 - WEIDENREICH F.
Die Lokalisation des Pigments und ihre Phylogenie der Wirbeltiers. Ztschr Morphologie und Antropologie, II Sonder heft, Festschr. f. Retzius. 1512, par Becker. (6)

72 - WITONSKY O.
Primares Melanoblastum malignum der Osophagus.
Krebsarzt. 1968, 23, 94 - 96.

73 - YAMASAKI M. KITAMURA S. HIGUCHI M.
An autopsy cas of synchronous quadruple cancer in différent organ (malignant melanoma of esophagus, gastric cancer, colon cancer and cancer of urinary bladder)
Gan non Rinsho 1969, 15, 501 - 507.